·论著·

达格列净对2型糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗术后对比剂肾病发病的影响

刘晓罡[1，2]，杨世诚[1，2]，付乃宽[1，2*]，邵独婧[1，2]，张鹏[1，2]

1.300222 天津市胸科医院心内科
2.300222 天津市，天津大学胸科医院心内科
*通信作者：付乃宽，主任医师；E-mail：cdrfnk@163.com

【摘要】 **背景** 达格列净是治疗2型糖尿病（T2DM）的有效药物，还具有降低T2DM肾病进展风险、减少尿蛋白以及心脏保护等作用，然而，达格列净能否降低T2DM患者经皮冠状动脉介入治疗（PCI）术后对比剂肾病（CIN）发生率，目前尚不完全清楚。**目的** 探讨达格列净对T2DM患者PCI术后CIN发病的影响。**方法** 根据达格列净使用情况以1:1倾向性匹配原则，回顾性连续纳入2021年1月—2023年12月于天津市胸科医院心内科行PCI治疗的T2DM患者共484例为研究对象，其中达格列净组242例，对照组242例。收集2组患者PCI术前的临床资料并比较，同时记录2组患者PCI术前、PCI术后48 h及PCI术后1周的肾功能，包括血尿素氮（BUN）、血清肌酐（Scr）、肌酐清除率（Ccr）、胱抑素-C（Cys-C）、β-2微球蛋白（β2-MG）、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白（NGAL）的变化。主要研究终点为CIN发病率，次要研究终点为PCI围术期肾功能的变化。采用多因素Logistic回归分析达格列净对T2DM患者PCI术后CIN发病的影响。**结果** 达格列净组患者CIN发病率为6.2%低于对照组患者的CIN发病率（12.0%），差异有统计学意义（χ^2=4.900，P=0.039）；达格列净组患者CIN危险评分及B型钠尿肽高于对照组（P<0.05）。PCI术前、术后1周，2组患者BUN、Scr、Ccr、Cys-C、β-2MG、NGAL水平比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。PCI术后48 h，达格列净组患者Cys-C、β-2MG、NGAL水平低于对照组（P<0.05）。多因素Logistic回归分析结果显示，CIN危险评分高（OR=1.213，95%CI=1.085~1.358，P=0.001）、B型钠尿肽水平升高（OR=0.338，95%CI=1.479~10.494，P=0.006）是T2DM患者PCI术后CIN发病的独立危险因素，使用达格列净（OR=0.338，95%CI=0.159~0.717，P=0.005）是T2DM患者PCI术后CIN发病的独立保护因素。**结论** 使用达格列净是T2DM患者PCI术后CIN发病的独立保护因素，达格列净并不增加T2DM患者PCI术后急性肾损伤（AKI）的发病风险，并可能降低CIN的发生率。

【关键词】 糖尿病，2型；急性肾损伤；达格列净；对比剂；经皮冠状动脉介入治疗；影响因素分析
【中图分类号】 R 587.1 R 692.5 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0916

The Impact of Dapagliflozin on the Incidence of Contrast-induced Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Underwent Percutaneous Coronary Intervention

LIU Xiaogang[1，2]，*YANG Shicheng*[1，2]，*FU Naikuan*[1，2*]，*SHAO Dujing*[1，2]，*ZHANG Peng*[1，2]
1.Department of Cardiology，Tianjin Chest Hospital，Tianjin 300222，China
2.Department of Cardiology，Tianjin Chest Hospital，Tianjin University，Tianjin 300222，China
**Corresponding author：FU Naikuan，Chief physician；E-mail：cdrfnk@163.com*

【Abstract】 **Background** Dapagliflozin is an effective drug for the treatment of type 2 diabetes mellitus（T2DM），which can also reduce the risk of nephropathy progression，decrease urinary protein and protect the heart. However，whether dapagliflozin can reduce the incidence of contrast-induced nephropathy（CIN）after percutaneous coronary intervention（PCI）

基金项目：天津市卫生健康委员会天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题（2021205）；天津市医学重点建设学科（心血管病学）建设项目资助（TJYXZDXK-055B）
引用本文：刘晓罡，杨世诚，付乃宽，等．达格列净对2型糖尿病患者经皮冠状动脉介入治疗术后对比剂肾病发病的影响[J]. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0916.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
LIU X G，YANG S C，FU N K，et al. The impact of dapagliflozin on the incidence of contrast-induced nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus underwent percutaneous coronary intervention［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

in T2DM patients remain unclear. **Objective** To investigate the impact of dapagliflozin on the incidence of CIN in patients with T2DM underwent PCI. **Methods** According to the principle of 1:1 propensity matching based on the use of dapagliflozin, a total of 484 T2DM patients who underwent PCI in the Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital from January 2021 to December 2023 were retrospectively consecutively enrolled in the study, of which 242 cases were in the dapagliflozin group and 242 cases were in the control group. The pre-PCI clinical data of the two groups were collected and compared, and the renal functions of the two groups were recorded before PCI, 48 hours after PCI and 1 week after PCI, including blood urea nitrogen（BUN）, serum creatinine（Scr）, creatinine clearance rate（Ccr）, cystatin C（Cys-C）, β-2 microglobulin（β2-MG）, and neutrophil gelatinase associated apolipoprotein（NGAL）. The primary study endpoint was the incidence of CIN, and the secondary study endpoint was the change in renal function during the perioperative period of PCI. Multivariate Logistic regression was used to analyze the effect of dapagliflozin on the incidence of CIN after PCI in patients with T2DM. **Results** The incidence of CIN in patients in the dapagliflozin group was 6.2% lower than that in patients in the control group（12.0%）. The difference was statistically significant（χ^2=4.900, P=0.039）. The CIN risk score and B-type natriuretic peptide of patients in the dapagliflozin group were higher than those in the control group（P<0.05）. There was no statistically significant difference in BUN, Scr, Ccr, Cys-C, β2-MG, and NGAL levels between 2 groups before and 1 week after PCI（P>0.05）. At 48 hours after PCI, the levels of Cys-C, β2-MG, and NGAL in the dapagliflozin group were lower than those in the control group（P<0.05）. Multivariate Logistic regression analysis showed that high CIN risk score（OR=1.213, 95%CI=1.085~1.358, P=0.001）and B-type natriuretic peptide levels（OR=0.338, 95%CI=1.479~10.494, P=0.006）were independent risk factors for CIN after PCI in patients with T2DM, and the use of dapagliflozin（OR=0.338, 95%CI=0.159~0.717, P=0.005）was an independent protective factor for the development of CIN after PCI in patients with T2DM. **Conclusion** The use of dapagliflozin is an independent protective factor against the development of CIN after PCI in patients with T2DM, and dapagliflozin does not increase the risk of developing acute kidney injury（AKI）after PCI in patients with T2DM and may reduce the incidence of CIN.

【**Key words**】 Diabetes mellitus, type 2; Acute kidney injury; Dapagliflozin; Contrast materials; Percutaneous coronary intervention; Root cause analysis

对比剂肾病（contrast-induced nephropathy，CIN）是一种临床上常见的获得性急性肾损伤（acute kidney injury，AKI），主要发生在使用碘对比剂影像学检查或经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention，PCI）的患者中。2012 年，改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease：Improving Global Outcomes，KDIGO）将 CIN 定义为应用对比剂后 48 h 内血清肌酐（serum creatinine，Scr）与基线相比绝对值升高 26.5 μmol/L，或 1 周内相对值升高大于 50%[1]。CIN 的发病率因患者合并基础疾病不同而有所差异，在普通低危患者中通常为 2% 左右，但在高风险人群中，如老年、2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）、慢性肾脏病患者中，发病率可高达 25%~50%。CIN 不仅会增加患者的住院时间和医疗费用，而且与不良预后密切相关[2]。目前对于 CIN 的防治，除水化、减少对比剂使用剂量、选择低渗透或等渗非离子型对比剂外，尚无特殊有效防治方法[1]。近年来，大量临床资料显示，达格列净不仅能够有效降低 T2DM 患者血糖，还具有改善 T2DM 肾功能、降低 T2DM 肾病进展风险、减少尿蛋白以及心脏保护作用，可使 T2DM 患者心肾获益[3]。然而，早期少量病例报道显示，达格列净可能因为利尿、降低血压、降低血容量，导致肾小球滤过率下降，进而增加 AKI 发病风险，有研究者认为 PCI 围术期应停用达格列净，以减少 CIN 的发生[4]。但是，关于达格列净对于 T2DM 患者 PCI 术后 CIN 发生的影响，目前尚不完全清楚，因此，本研究拟通过回顾性研究，探讨达格列净对 T2DM 患者 PCI 术后 CIN 发病率的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据达格列净使用情况以 1:1 倾向性匹配原则，回顾性连续纳入 2021 年 1 月—2023 年 12 月于天津市胸科医院心内科行 PCI 治疗的 T2DM 患者共 484 例为研究对象，其中达格列净组 242 例，对照组 242 例。以达格列净组 CIN 发病率为 5%，对照组 CIN 发病率为 15%，α=0.05，1-β=0.05 水平，估测样本量，显示两组样本量分别至少需要 227 例，本研究符合要求。

纳入标准：（1）完全符合《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》中 T2DM 的诊断标准[5]，典型糖尿病症状 + 随机血糖≥ 11.1 mmol/L，或 + 空腹血糖≥ 7.0 mmol/L，或 + 口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖≥ 11.1 mmol/L，或 + 糖化血红蛋白≥ 6.5%，无糖尿病典型症状者，须改日复查确认；（2）完全符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》中 PCI 的治疗指征[6]。

排除标准：（1）对比剂及达格列净过敏；（2）合并急慢性感染及活动性出血者；（3）心源性休克、

收缩压<90 mmHg、严重心力衰竭、左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）<30% 者；（4）肾功能不全、估算肾小球滤过率（estimated glomeruar filtration rate，eGFR）<60 mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$ 或需要透析治疗者；（5）甲状腺功能亢进及恶性肿瘤者。

本研究已通过天津大学胸科医院医学伦理委员会批准（2021YS-031-01），豁免知情同意。

1.2 研究方法

为尽可能减少 CIN 的发生，患者均接受水化治疗，均于 PCI 术前 6~12 h 及术后 6~12 h 给予 0.9% 氯化钠，以 1 mL·kg^{-1}·h^{-1} 速度进行水化，对于 LVEF<45% 的患者，以 0.5 mL·kg^{-1}·h^{-1} 速度进行水化治疗，并鼓励患者尽可能多饮水。患者均使用等渗对比剂碘克沙醇（江苏恒瑞医药股份有限公司，批号：H200203DJ），达格列净组在 PCI 术前至少 4 周及术后每天给予口服达格列净（阿斯利康制药有限公司，批号：H20170119），10 mg/ 次，1 次 /d。

按照 MEHRAN 等[7]提出的 CIN 危险发病评分系统进行发病风险评估。评分标准：低血压（收缩压<90 mmHg，5 分）；使用主动脉内球囊反搏（5 分）；严重心力衰竭、美国纽约心脏病学会（New York Heart Association，NYHA）Ⅲ级 / Ⅳ级或肺水肿（5 分）；年龄≥ 75 岁（4 分）；贫血（基线红细胞压积：女性<36%、男性<39%，3 分）；T2DM（3 分）；对比剂剂量（1 分 /100 mL）；eGFR ≤ 60 mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$［eGFR：40~60、20~40、<20 mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$ 分别为 2、4、6 分］；低危组（≤ 5 分）、中危组（6~10 分）、高危组（11~15 分）和极高危组（≥ 16 分）。

1.3 资料收集

收集并记录 2 组患者一般资料、吸烟、饮酒、基础病史、实验室检查指标、心脏超声、PCI 治疗情况（靶血管支数、置入支架数量）、用药史、对比剂用量、水化用量等情况。其中吸烟为≥ 1 支 /d，且连续吸烟 >6 个月；从不吸或偶有吸烟但尚未达到以上标准为不吸烟。饮酒为平均≥ 1 次 / 周，且连续饮酒 >6 个月；从不饮或偶有饮酒但尚未达到以上标准为不饮酒[8]。

记录 2 组患者 PCI 术前、术后 48 h 及术后 1 周肾功能：血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、Scr、肌酐清除率（creatinine clearance，Ccr）、胱抑素 -C（cystatin-C，Cys-C）、β2 微球蛋白（blood β2 microglobulin，β2-MG）、中性粒细胞明胶酶相关脂质蛋白（urinary neutrophil gelatinase related lipid protein，NGAL）的变化。

Ccr 计算公式：（1）Ccr（男性）=（140- 年龄）× 体质量（kg）×88.4/［（72×Scr（μmol/L）］；（2）Ccr（女性）=（140- 年龄）× 体质量（kg）×88.4/［（72×Scr（μmol/L）］×0.85[9]。

1.4 终点事件

主要研究终点为 CIN 发病率，CIN 定义为应用对比剂后 48 h 内 Scr 升高水平超过原有基础值 26.5 μmol/L（0.3 mg/dL），或者 1 周内 Scr 升高水平超过原有基础值的 50%[1]。次要研究终点为 PCI 治疗后 48 h 及 1 周内肾功能的变化。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.00 统计软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料采用（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料采用例（%）表示，两组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析达格列净对 T2DM 患者 PCI 术后 CIN 的影响。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 CIN 发病率及基本情况

484 例患者中男 284 例（58.7%）、女 200 例（41.3%），平均年龄（73.8±10.6）岁，CIN 发病 44 例（9.1%）。达格列净组患者 CIN 发病率低于对照组，CIN 危险评分及 B 型钠尿肽高于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）；2 组患者其余指标比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.2 2 组患者 PCI 术前及术后肾功能指标变化

PCI 术前，2 组患者 BUN、Scr、Ccr、Cys-C、β-2MG、NGAL 水平比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。PCI 术后 48 h，2 组患者 BUN、Scr、Ccr 水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）；达格列净组患者 Cys-C、β-2MG、NGAL 水平低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。PCI 术后 1 周，2 组患者 BUN、Scr、Ccr、Cys-C、β-2MG、NGAL 水平比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 2。

2.3 T2DM 患者 PCI 术后 CIN 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以是否发生 CIN（赋值：是 =1，否 =0）为因变量，以表 1 中可能影响 CIN 发生的因素（P<0.1）［糖尿病病程、CIN 危险评分、B 型钠尿肽、空腹血糖、糖化血红蛋白赋值为实测值，使用利尿剂（赋值：是 =1，否 =0）］以及使用达格列净（赋值：是 =1，否 =0）为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，CIN 危险评分高（OR=1.213，95%CI=1.085~1.358，P=0.001）、B 型钠尿肽水平升高（OR=0.338，95%CI=1.479~10.494，P=0.006）是 T2DM 患者 PCI 术后 CIN 发病的独立危险因素，使用达格列净（OR=0.338，95%CI=0.159~0.717，P=0.005）是 T2DM 患者 PCI 术后 CIN 发病的独立保护因素，见表 3。

3 讨论

临床常用的反映肾功能指标为 BUN、Scr、Ccr，但这些指标容易受食物、体重、性别、年龄等多种因素影响，对早期诊断 AKI 缺乏敏感性、及时性。Cys-C 仅经肾小球滤过而被清除，在近曲小管重吸收，但重吸收后被完全代谢分解，不返回血液，不受任何外来因素影响，

表 1 2 组患者基本情况

Table 1 Comparisons of baseline characteristics between 2 group

组别	例数	CIN［例（%）］	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	性别［例（%）］男	性别［例（%）］女	吸烟［例（%）］	饮酒［例（%）］	BMI（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	糖尿病病程（$\bar{x}\pm s$，年）	高血压［例（%）］	急性心肌梗死［例（%）］
对照组	242	29（12.0）	74.3±11.0	146（60.3）	96（39.7）	89（36.8）	80（33.1）	25.0±3.6	6.9±3.5	132（54.5）	78（32.2）
达格列净组	242	15（6.2）	73.2±10.3	138（57.0）	104（43.0）	96（39.7）	78（32.2）	24.7±3.5	7.5±3.8	124（51.2）	84（34.7）
χ^2（t）值		4.900	1.067[a]	0.545		0.429	0.038	1.120[a]	1.835[a]	0.531	0.334
P 值		0.039	0.286	0.518		0.575	0.923	0.263	0.067	0.524	0.630

组别	脑卒中［例（%）］	贫血［例（%）］	LVEF（$\bar{x}\pm s$，%）	LVEF<45%［例（%）］	单支靶血管［例（%）］	双支及以上靶血管［例（%）］	支架数目（$\bar{x}\pm s$，个）	对比剂用量（$\bar{x}\pm s$，mL）	水化量（$\bar{x}\pm s$，mL）	CIN 危险评分（$\bar{x}\pm s$，分）
对照组	71（29.3）	45（18.6）	52.44±12.36	89（36.8）	72（29.8）	170（70.2）	3.46±1.52	174.39±65.52	1265.55±361.96	11.04±4.62
达格列净组	65（26.9）	41（16.9）	51.28±11.14	98（40.5）	69（28.5）	173（71.5）	3.22±1.78	176.52±68.43	1274.52±365.42	12.18±5.02
χ^2（t）值	0.368	0.226	1.084[a]	0.706	0.090	0.090	1.595[a]	0.350[a]	0.271[a]	2.599[a]
P 值	0.613	0.721	0.279	0.455	0.841	0.841	0.111	0.727	0.786	0.010

组别	实验室检查指标（$\bar{x}\pm s$）B 型钠尿肽（pg/mL）	空腹血糖（mmol/L）	餐后 2 h 血糖（mmol/L）	糖化血红蛋白（%）	血红蛋白（g/L）	三酰甘油（mmol/L）	总胆固醇（mmol/L）	高密度脂蛋白（mmol/L）	低密度脂蛋白（mmol/L）
对照组	615.36±204.72	6.76±1.56	12.05±3.42	7.84±1.92	117.61±30.79	1.91±0.82	5.54±1.75	1.68±0.59	3.47±1.42
达格列净组	665.42±217.36	7.04±1.88	12.48±3.56	8.16±1.98	115.30±30.32	1.96±0.88	5.64±1.82	1.72±0.64	3.49±1.58
χ^2（t）值	2.608[a]	1.783[a]	1.355[a]	1.805[a]	0.832[a]	0.647[a]	0.616[a]	0.715[a]	0.146[a]
P 值	0.009	0.075	0.176	0.072	0.406	0.518	0.538	0.475	0.884

组别	用药史［例（%）］他汀类	α-葡萄糖苷酶抑制剂	促胰岛素分泌剂	噻唑烷二酮类药物	胰岛素	GLP-1RA	DPP-4i	β 受体阻滞剂	ACEI/ARB	利尿剂	钙拮抗剂
对照组	216（89.3）	158（65.3）	121（50.0）	65（26.9）	98（40.5）	45（18.6）	42（17.4）	136（56.2）	118（48.8）	80（33.1）	126（52.1）
达格列净组	208（86.0）	162（66.9）	116（47.9）	72（29.8）	101（41.7）	49（20.2）	37（15.3）	144（59.5）	123（50.8）	99（40.9）	117（48.3）
χ^2（t）值	1.218	0.148	0.207	0.499	0.077	0.211	0.378	0.542	0.207	3.200	0.669
P 值	0.334	0.773	0.716	0.545	0.853	0.730	0.623	0.519	0.716	0.090	0.467

注：Ccr= 肌酐清除率，LVEF= 左心室射血分数，CIN= 对比剂肾病，GLP-1RA= 胰高糖素样肽 1 受体激动剂，DPP-4i= 二肽基肽酶 4 抑制剂，ACEI= 血管紧张素转换酶抑制剂，ARB= 血管紧张素受体阻滞剂；[a] 表示 t 值。

表 2 2 组患者 PCI 术前、术后 48 h 及术后 1 周肾功能变化（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparisons of renal function before，48 hours and 1 week after PCI between 2 groups

组别	例数	BUN（mmol/L）PCI 术前	BUN PCI 术后 48 h	BUN PCI 术后 1 周	Scr（μmol/L）PCI 术前	Scr PCI 术后 48 h	Scr PCI 术后 1 周	Ccr（mL/min）PCI 术前	Ccr PCI 术后 48 h	Ccr PCI 术后 1 周
对照组	242	6.75±1.47	6.95±1.86	6.89±1.78	88.78±39.42	91.82±40.88	90.25±39.25	89.54±17.16	85.55±15.44	86.88±16.14
达格列净组	242	6.56±1.52	6.88±1.78	6.77±1.64	87.14±38.04	90.54±40.79	89.08±39.88	89.26±17.32	86.64±16.85	87.15±16.36
t 值		1.398	0.423	0.771	0.466	0.345	0.325	0.179	0.742	0.183
P 值		0.163	0.673	0.441	0.642	0.730	0.745	0.858	0.458	0.855

组别	Cys-C（mg/L）PCI 术前	Cys-C PCI 术后 48 h	Cys-C PCI 术后 1 周	β-2MG（mg/L）PCI 术前	β-2MG PCI 术后 48 h	β-2MG PCI 术后 1 周	NGAL（ng/mL）PCI 术前	NGAL PCI 术后 48 h	NGAL PCI 术后 1 周
对照组	2.14±0.98	3.38±1.32	2.84±1.24	2.26±0.87	3.35±1.37	2.95±1.14	80.56±25.48	95.64±34.77	84.72±27.66
达格列净组	2.25±1.02	3.05±1.24	2.72±1.15	2.36±0.94	3.05±1.26	2.84±1.08	80.75±25.66	88.15±30.06	82.33±26.15
t 值	1.210	2.835	1.104	1.215	0.507	1.090	0.082	2.535	0.977
P 值	0.277	0.005	0.270	0.225	0.012	0.276	0.935	0.012	0.329

注：BUN= 血尿素氮，Scr= 血清肌酐，Cys-C= 胱抑素 -C，β-2MG=β2 微球蛋白，NGAL= 中性粒细胞明胶酶相关脂质蛋白。

表 3 T2DM 患者 PCI 术后 CIN 影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors for Contrast-Induced Nephropathy in T2DM patients after PCI

变量	*B*	*SE*	Wald χ^2 值	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*
糖尿病病程	-0.029	0.035	0.682	0.409	0.972	0.908~1.040
CIN 危险评分	0.193	0.057	11.413	0.001	1.213	1.085~1.358
B 型钠尿肽	1.371	0.500	7.527	0.006	3.940	1.479~10.494
空腹血糖	0.666	0.389	2.935	0.087	1.947	0.908~4.172
糖化血红蛋白	0.028	0.129	0.048	0.827	1.029	0.799~1.324
使用利尿剂	0.699	0.690	1.028	0.311	2.012	0.521~7.777
使用达格列净	-1.085	0.384	7.998	0.005	0.338	0.159~0.717
常量	-2.306	2.370	0.258	0.331	0.100	

是一种反映肾小球滤过率变化的理想内源性标志物。而 β-2MG、NGAL 在早期 AKI 时，可大量表达并释放到血液中，因而，Cys-C、β-2MG、NGAL 可作为反映 CIN 早期且敏感的生物标记物[10]。本研究中，PCI 术后 48 h，2 组患者 BUN、Scr、Ccr 较术前无显著变化，而 2 组患者血 Cys-C、β-2MG、NGAL 水平均较 PCI 术前升高，原因可能与此有关。

CIN 发病机制可能与患者使用对比剂后肾动脉收缩引起机体内肾舒张因子和收缩因子水平失衡有关，同时对比剂通过肾毒性损伤，使肾皮质、髓质缺血、缺氧，造成炎性反应、氧化应激损伤，并引起活性氧自由基肾损伤，从而引发 CIN[11]。因此，抗炎性反应、减少氧化应激损伤是防治 CIN 的潜在方法。达格列净是一种钠－葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂（sodium-glucose cotransporter protein-2 inhibitor，SGLT2i），可以有效抑制肾小管中葡萄糖重吸收，促进尿糖排出，从而有效降低 T2DM 患者血糖。近年来，大量研究显示，达格列净可以通过抗肾纤维化、抗炎性反应、改善肾脏皮质和髓质缺血缺氧状态、抗氧化应激等作用，改善 T2DM 患者肾功能状况，延缓 T2DM 肾病进展[12]。因而，根据 CIN 的发病机制以及达格列净对肾功能的保护作用机制，推断达格列净在减少 CIN 发病方面能提供潜在益处。

但是，部分研究报道显示，达格列净可能因为增加尿葡萄糖的排泄，导致尿量增加、脱水，降低血压，减少肾血容量，导致管球反馈变化引起肾脏入球小动脉收缩，造成肾小球滤过率下降，从而增加 AKI 发病风险，尤其是肾功能不全及血容量不足患者[13]。因此，有研究者认为 PCI 围术期应停用达格列净，以减少达格列净及对比剂引起 CIN 的发生。然而，越来越多的临床数据显示，达格列净不仅不会增加 AKI 发病风险，反而能够降低 AKI 的发生率，并具有良好的肾脏安全性。WIVIOTT 等[14]研究显示，达格列净组 AKI 发生率低于安慰剂组（1.5% 与 2.0%，HR=0.69，95%*CI*=0.55~0.87）。CAHN 等[15]的真实世界研究结果显示，预防性使用达格列净可以降低高达 74% 的 AKI 发病风险（*OR*=0.47，95%*CI*=0.27~0.80）。一项纳入 112 项随机对照研究及 5 项观察性队列研究的大样本量 Meta 分析结果显示，达格列净使 AKI 发病风险降低 36%[16]。

有资料表明 SGLT2i 治疗开始后 1~4 周，出现一过性 Ccr 下降，在应用 4 周后，Ccr 水平趋于正常[17]。因此，本研究中，患者要求 PCI 术前至少应用达格列净 4 周，同时，在 PCI 围术期，给予患者充足水化，鼓励患者多饮水，增加肾血容量，促进对比剂的排出。本研究结果显示，达格列净组 CIN 发病率显著低于对照组，PCI 术后 48 h，达格列净组 Cys-C、β-2MG、NGAL 水平均低于对照组，而 Cys-C、β-2MG、NGAL 是 AKI 发生的敏感标记物。同时，多因素 Logistic 回归分析结果显示，使用达格列净是 T2DM 患者 PCI 术后 CIN 发病的独立保护因素，说明达格列净在充足水化基础上，可能并不增加 T2DM 患者 PCI 术后 AKI 的发病风险，反而可能减少 CIN 的发生，对行 PCI 治疗的 T2DM 患者 AKI 有潜在保护作用。此外，PAOLISSO 等[18]纳入 646 例 T2DM 合并急性心肌梗死患者的研究发现，SGLT2i 使用者 CIN 发病率显著降低于 SGLT2i 未使用者（5.4% 与 13.1%，*P*=0.022），多因素 Logistic 回归分析结果显示，SGLT2i 是降低 CIN 发病的独立预测因素（*OR*=0.356，95%*CI*=0.134~0.943，*P*=0.038）。HUA 等[19]以 1∶1 倾向性匹配原则，对 SGLT-2i 使用者和非 SGLT-2i 使用者研究发现，PCI 术后 SGLT-2i 使用者 CIN 发病率为 4.1%，而对照组 CIN 发病率为 9.1%，SGLT-2i 使用者 PCI 术后 Scr、Cys-C 均显著低于非 SGLT-2i 使用者。可见，达格列净能有效改善 T2DM 患者 PCI 术后肾功能。因而，PCI 围术期无需停用达格列净。但对于围术期内短时间口服达格列净，能否有效减少 CIN 的发病，需要在今后研究中进一步探讨。

本研究尚存在一定的局限性：首先，本研究为单中心回顾性队列研究，样本量有限，后续还需丰富资料，提供更完善的临床及理论依据；其次，本研究对于达格列净以外的 SGLT2i 有无减少 CIN 作用无法说明；再次，本研究中，因患者达格列净使用持续时间不尽一致，故防治 CIN 发生的最佳用药剂量及时间无法具体说明；最后，本研究未能阐明达格列净降低 CIN 发病率的具体机制。因此，达格列净对 T2DM 患者 PCI 后 CIN 的确切影响以及预防 CIN 的最佳剂量、时机，仍需在今后的研究中进一步明确。

综上所述，虽然既往大量研究提出了多种预防 CIN 的方法，但研究结果仍存在争议。本研究得出，达格列净作为广泛应用于 T2DM 患者的降糖药物，不仅不会增加 T2DM 患者 PCI 术后 AKI 的发病风险，反而可能降低

CIN 的发生率，成为此类患者预防 CIN 的潜在保护因素。

作者贡献：刘晓罡提出研究理念，负责数据收集、数据整理、论文撰写；杨世诚负责数据整理、提供统计学设计思路、进行统计计算；付乃宽进行项目管理、思路指导、对文章监督管理和审查；邵独婧负责数据收集、整理；张鹏负责数据收集、整理，协助文章修订。

本文无利益冲突。

刘晓罡：https://orcid.org/0000-0003-4099-6693

付乃宽：https://orcid.org/0000-0001-9607-8002

参考文献

[1] LI Q Q，PAN S Q. Contrast-associated acute kidney injury：advances and challenges［J］. Int J Gen Med，2022，15：1537-1546. DOI：10.2147/IJGM.S341072.

[2] MACDONALD D B，HURRELL C，COSTA A F，et al. Canadian association of radiologists guidance on contrast associated acute kidney injury［J］. Can Assoc Radiol J，2022，73（3）：499-514. DOI：10.1177/08465371221083970.

[3] 杜婉笛，杨晓蕾，刘玉萍，等. 达格列净联合用药治疗糖尿病的临床研究进展［J］. 中国医院药学杂志，2021，41（19）：2026-2030. DOI：10.13286/j.1001-5213.2021.19.19.

[4] 赵瑞，周增慧，杭永付，等. 22 例钠－葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂致急性肾损伤的文献病例分析［J］. 中国医院药学杂志，2023，43（16）：1846-1850. DOI：10.13286/j.1001-5213.2023.16.13.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）［J］. 中华糖尿病杂志，2021，13（4）：315-409. DOI：10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组，中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组，中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会，等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南［J］. 中华心血管病杂志，2018，46（9）：680-694. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.

[7] MEHRAN R，AYMONG E D，NIKOLSKY E，et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention：development and initial validation［J］. J Am Coll Cardiol，2004，44（7）：1393-1399. DOI：10.1016/j.jacc.2004.06.068.

[8] 崔亚. 糖尿病合并高血压与心血管疾病发病风险的队列研究［D］. 兰州：兰州大学，2021.

[9] 黄惠涛，郝洁，张瑞. 卡铂按 AUC 计算剂量的计算方法研究进展［J］. 现代药物与临床，2020，35（11）：2288-2292. DOI：10.7501/j.issn.1674-5515.2020.11.036.

[10] 孟晨，赵班，毛永辉. 老年急性肾损伤患者的诊断标准选择及新型生物标志物的应用进展［J］. 中华老年医学杂志，2021，40（9）：1194-1198. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.09.024.

[11] 邓可，裴明欣，陈燕玲. 造影剂诱导的急性肾损伤动物模型的研究进展［J］. 中南大学学报（医学版），2023，48（4）：594-600.

[12] 王燕磊，肖建中. 钠－葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂的肾脏保护循证证据与潜在机制［J］. 中华糖尿病杂志，2021，13（10）：1008-1012. DOI：10.3760/cma.j.cn115791-20210423-00223.

[13] 王翔宇，张倩，薛耀明. SGLT2 抑制剂与肾脏安全性［J］. 中国实用内科杂志，2020，40（8）：634-637. DOI：10.19538/j.nk2020080105.

[14] WIVIOTT S D，RAZ I，BONACA M P，et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes［J］. N Engl J Med，2019，380（4）：347-357. DOI：10.1056/NEJMoa1812389.

[15] CAHN A，MELZER-COHEN C，POLLACK R，et al. Acute renal outcomes with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors：real-world data analysis［J］. Diabetes Obes Metab，2019，21（2）：340-348. DOI：10.1111/dom.13532.

[16] MENNE J，DUMANN E，HALLER H，et al. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors：a systematic review and meta-analysis［J］. PLoS Med，2019，16（12）：e1002983. DOI：10.1371/journal.pmed.1002983.

[17]《钠－葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的中国专家共识（2023 年版）》专家组. 钠－葡萄糖转运体 2 抑制剂在慢性肾脏病患者临床应用的中国专家共识（2023 年版）［J］. 中华肾脏病杂志，2023，39（11）：879-888. DOI：10.3760/cma.j.cn441217-20230625-00633.

[18] PAOLISSO P，BERGAMASCHI L，CESARO A，et al. Impact of SGLT2-inhibitors on contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients with acute myocardial infarction with and without chronic kidney disease：insight from SGLT2-I AMI PROTECT registry［J］. Diabetes Res Clin Pract，2023，202：110766. DOI：10.1016/j.diabres.2023.110766.

[19] HUA R，DING N，GUO H Q，et al. Contrast-induced acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors undergoing percutaneous coronary interventions：a propensity-matched analysis［J］. Front Cardiovasc Med，2022，9：918167. DOI：10.3389/fcvm.2022.918167.

（收稿日期：2024-03-01；修回日期：2024-03-24）

（本文编辑：康艳辉）